

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Fusafungina es un depsipéptido antibacteriano producido por la cepa 437 de *Fusarium lateritium*. Fusafungina, que se usa en forma de pulverizador, está indicada para el tratamiento local antibacteriano y anti-inflamatorio de enfermedades de las vías respiratorias superiores (sinusitis, rinitis, rinofaringitis, amigdalitis, laringitis), inhalada en dosis habituales de 500 microgramos cada 4 horas en cada fosa nasal o por vía bucal.

La primera Autorización de Comercialización (AC) en la UE se concedió el 5 de abril de 1963. En la actualidad se dispone de autorizaciones de comercialización válidas de medicamentos que contienen fusafungina para uso oral y para uso bucofaríngeo y nasal en 19 Estados miembros (ver el Anexo I).

En el contexto de las actividades de detección de señales, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de los medicamentos que contienen fusafungina para uso bucofaríngeo y nasal señaló una mayor frecuencia de notificación de todas las reacciones adversas al fármaco (RAF), incluyendo reacciones alérgicas. A la luz de la nueva información disponible, el TAC solicitó una modificación de tipo II para actualizar la información sobre el producto en relación con este riesgo en septiembre de 2014 en los Estados miembros.

Para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas, el TAC propuso varias medidas de minimización de riesgos (MMR) dentro de la modificación antes mencionada, incluyendo una ampliación de la contraindicación actual en niños (al restringir el límite de edad de menos de 30 meses a menos de 12 meses de edad) y la introducción de una contraindicación con respecto al uso en pacientes con tendencias alérgicas y broncoespasmo. El TAC propuso también añadir una recomendación para interrumpir el tratamiento en caso de reacciones alérgicas y para eliminar una de las indicaciones.

Sin embargo, basándose en las pruebas de reacciones alérgicas notificadas en niños de 12-17 años de edad así como en la población adulta, la autoridad nacional competente (ANC) de Italia consideró que las importantes preocupaciones suscitadas sobre la seguridad mencionadas anteriormente no se controlarán completamente en la práctica clínica, a pesar de las medidas de minimización de riesgos en vigor.

Además, Italia mostró preocupación por el beneficio de fusafungina en sus indicaciones aprobadas. Esto se basó en una revisión reciente de la base de datos Cochrane (Revez, et al, 2015) que concluyó que los resultados obtenidos con fusafungina no son relevantes en la práctica clínica, que este antibiótico no parece tener ningún beneficio para el tratamiento de la laringitis aguda en adultos y que puede no superar el riesgo de efectos adversos y de consecuencias negativas en cuanto a los patrones de resistencia a antibióticos. No se pudieron definir más estudios que bastasen para demostrar la eficacia de fusafungina en sus indicaciones actuales. Esto se basó también en el hecho de que, por lo que se sabe en la actualidad, es posible que los estudios disponibles para respaldar los datos sobre la eficacia de fusafungina no cumplan plenamente los requisitos que demuestran su eficacia, especialmente en infecciones por *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus viridans*.

Por lo tanto, el 6 de agosto de 2015 la ANC de Italia (AIFA) puso en marcha un procedimiento de arbitraje en virtud del Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al PRAC que evaluase el impacto de las cuestiones anteriores sobre la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen fusafungina en todas las indicaciones y grupos de edad y que formulase una recomendación sobre si la autorización para estos productos se debería mantener, modificar, suspender o revocar.

El PRAC adoptó una recomendación el 22 de febrero de 2016 que a continuación fue considerada por el CMDh conforme al Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Seguridad

El PRAC revisó todos los datos disponibles presentados en relación con la seguridad clínica de los productos que contienen fusafungina. Basándose en la experiencia posterior a la comercialización, la principal preocupación con respecto a la seguridad de fusafungina son las reacciones alérgicas graves.

Datos de seguridad de ensayos clínicos

Se estudió Fusafungina para uso bucofaríngeo y nasal en varios estudios clínicos. El TAC proporcionó:

- 5 estudios clínicos en adultos incluyendo 3 estudios fundamentales en rinosinusitis aguda (Chabolle, 1999¹, Eccles 2000² y Bouter, 2002³), 2 estudios de apoyo aleatorizados, doble ciego, con control placebo en rinosinusitis (Cuénant 1988⁴, Mösges 2002) y
- un estudio en niños (un estudio doble ciego, con control placebo, aleatorizado, en 515 niños de entre 8 y 12 años de edad, con rinosinusitis aguda, Januszewicz 2002).

La exposición total estimada a fusafungina fue de 727 pacientes.

En los estudios clínicos (Chabolles, Eccles y Bouter) llevados a cabo en adultos, se proporcionaron cifras que no concordaban con respecto a la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad, sin que ninguno de los acontecimientos fuese grave. El PRAC señaló que los ensayos clínicos con un número reducido de pacientes no se pueden usar para determinar la incidencia de reacciones adversas raras.

Datos de seguridad de informes espontáneos

Además de los datos de los ensayos clínicos, el PRAC revisó los datos de los informes espontáneos proporcionados por el TAC.

Se pidió al TAC que proporcionase una revisión acumulativa de todos los informes de casos, tanto graves como no graves, junto con las evaluaciones de causalidad de los casos graves y la estratificación según la edad, así como análisis sobre la edad y el sexo de los pacientes, la indicación de uso, la duración y la dosis, el tiempo hasta la aparición, el resultado, la gravedad, las medicaciones y las enfermedades concomitantes, los historiales médicos relevantes o cualquier otro factor. El PRAC solicitó al TAC que analizase en detalle los casos con un resultado mortal, junto con su evaluación de causalidad y su estratificación según la edad. Para incluir todos los casos relevantes posibles, el TAC realizó una búsqueda combinada de «Riesgo identificado Efectos Reacción anafiláctica Hipersensibilidad» para la recopilación de datos y análisis.

En lo que se refiere a las reacciones alérgicas, se han comunicado de forma espontánea un total de 717 casos graves y no graves en pacientes expuestos a fusafungina desde el lanzamiento del producto (desde 1963 hasta el 31 de agosto de 2015). Estos 717 casos representan el 65,1% de /todas las notificaciones con fusafungina detectados en la base de datos de seguridad del TAC. Los

¹ Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Informe del estudio [NP07224]

² Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Informe del estudio [NP07760]

³ Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Informe del estudio [NP08516]

⁴ Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinusites. Value of Locabiotol Aerosol in rhinosinusitis Rhinology 1988; 5:69-74. [PE0009523]

717 casos espontáneos de reacciones alérgicas incluyen un total de 1.065 reacciones adversas al fármaco referidas a reacciones alérgicas.

La distribución de las RAF es la siguiente:

- disnea – 16,4% de las RAF de hipersensibilidad (15,0% de las RAF graves),
- tos – 10,6% (3,1%),
- prurito – 5,8% (4,8%),
- exantema – 4,7% (2,1%),
- urticaria – 4,5% (4,6%),
- broncoespasmo – 3,9% (8,1%),
- angioedema – 3,8% (7,7%).

En la mayoría de los casos (62,8%), el intervalo de tiempo desde la exposición hasta la aparición de los primeros signos y síntomas de episodios alérgicos mostró que había una causalidad probable de fusafungina en la reacción de hipersensibilidad (esto es, un plazo de 24 horas).

El PRAC señaló que se han notificado 6 casos mortales posteriores a la comercialización, desde la primera autorización de comercialización de fusafungina. De estos, 5 casos están relacionados con la hipersensibilidad, el sexto es un caso de síndrome de choque tóxico, que según el curso de los acontecimientos probablemente estuvo provocado por un traumatismo anterior del paciente. De los 5 casos mortales relacionados con la reacción alérgica, tanto el PRAC como el TAC han considerado la causalidad de fusafungina como "probable" en 3 casos e "improbable" en 2 casos.

El PRAC señaló que se habían notificado casos mortales y graves en todos los grupos de edad y que, en vista de ello, no se tenía la garantía de que la limitación del uso a ciertos grupos de edad fuese eficaz para minimizar el riesgo.

El PRAC consideró que el uso bucofaríngeo y nasal de fusafungina se asocia a reacciones alérgicas adversas graves que en determinadas ocasiones son mortales. Se puede considerar que la hipersensibilidad, incluyendo las reacciones anafilácticas con un breve tiempo hasta la aparición, constituyen un riesgo relacionado con el uso de fusafungina. Además, también ha suscitado inquietud el papel de los excipientes en la aparición de reacciones alérgicas.

Aunque se reconoce que los pacientes con antecedentes médicos de alergia presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones alérgicas, el PRAC consideró también que las reacciones alérgicas graves, incluyendo reacciones potencialmente mortales o incluso mortales, también se registraron en pacientes sin antecedentes médicos de alergia.

En conjunto, basándose en los datos de informes espontáneos y en la información de seguridad disponible de otras fuentes, el PRAC considera que el uso de fusafungina se asocia a casos graves de reacciones alérgicas, potencialmente con un breve plazo hasta la aparición, que pueden ser mortales. Los casos graves y mortales se refieren a pacientes de distintos intervalos de edad; las contraindicaciones para pacientes de menos de 12 años de edad y pacientes con antecedentes de alergia no evitarán los acontecimientos graves o potencialmente mortales. Durante las discusiones, también se consideraron más medidas de minimización de riesgos, según la propuesta del TAC, como modificaciones adicionales de la información sobre el producto (mayor restricción de la indicación y contraindicaciones adicionales, limitación de la duración del tratamiento, adición del texto "no inhalar" en las advertencias y precauciones especiales de empleo, limitación de los excipientes), materiales de comunicación (comunicación directa con el profesional sanitario) y la restricción a producto solo con prescripción médica. Basándose en los datos de seguridad de los

datos posteriores a la comercialización, el PRAC opina que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC no podrían reducir suficientemente los riesgos de reacciones adversas graves teniendo en cuenta que no se puede predecir la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad.

Además, el mecanismo de acción de fusafungina no está claro y aunque el TAC argumenta que está relacionado principalmente con la actividad anti-inflamatoria, el compuesto tiene actividad bacteriostática y ha sido clasificado como compuesto antibiótico (p. ej. en el resumen de las características del producto, el Grupo farmacoterapéutico que aparece es Sistema respiratorio, Preparados para la garganta, Antibióticos, código ATC: R02AB 03). Por lo tanto, el potencial de resistencia microbiana frente a fusafungina es otra incertidumbre, puesto que no hay datos suficientes para evaluar este riesgo potencial.

En conjunto, el número de reacciones alérgicas graves, incluyendo los casos mortales, no es aceptable para el PRAC en el contexto de una enfermedad leve de resolución espontánea y generalmente de etiología vírica.

Eficacia

Mecanismos de acción

El PRAC consideró todos los datos disponibles presentados en relación con el mecanismo de acción de fusafungina. El TAC debatió fusafungina principalmente como antibiótico. El TAC presentó su eficacia a partir de sus propiedades bacteriostáticas.

En lo que se refiere a la actividad antimicrobiana, el TAC presentó varios estudios que incluían los datos de concentración mínima inhibitoria (CMI) de fusafungina en un amplio rango/abanico de aislados clínicos (especies bacterianas y hongos), afirmando que no había un cambio significativo en las CMI observadas después de la exposición a fusafungina. El PRAC señaló que ni EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Antibiogramas) en Europa ni CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio) en EE. UU. han fijado unos criterios de interpretación para la sensibilidad (valores críticos clínicos). También se señaló que, aunque en la actualidad EUCAST recomienda usar valores de corte epidemiológicos (ECOFFs) para los agentes tópicos, especialmente cuando no se dispone de valores críticos clínicos, no se dispone de ECOFFs para fusafungina en la página web de EUCAST.

Más adelante en elEn un momento posterior del procedimiento, el TAC redefinió fusafungina como un medicamento principalmente anti-inflamatorio para el alivio sintomático de la rinofaringitis aguda (y predominantemente vírica). El TAC presentó sus propiedades bacteriostáticas como una actividad adicional. El TAC presentó datos *in vitro* con respecto a la actividad anti-inflamatoria de fusafungina que sugieren que el mecanismo de acción de la actividad anti-inflamatoria de fusafungina es complejo (como la inhibición de la liberación de ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α por parte de macrófagos alveolares humanos). Se puede considerar que en general los datos *in vitro* e *in vivo* respaldan el efecto anti-inflamatorio de fusafungina aunque el mecanismo de acción de la actividad anti-inflamatoria de fusafungina es complejo y sigue siendo desconocidosin conocerse.

Basándose en los datos anteriores, el PRAC señaló las incertidumbres con respecto a los mecanismos de acción de los efectos anti-inflamatorio y antibacteriano.

Aunque el TAC presenta el efecto antibacteriano de fusafungina como beneficioso para el efecto anti-inflamatorio, el PRAC opina que el efecto antibacteriano se puede considerar un riesgo potencial ya que no se puede excluir que el medicamento pueda provocar resistencia antimicrobiana e interferir con la microbiota de la garganta. El PRAC opina que al tratar con

antibióticos las infecciones de las vías respiratorias altas, cuya etiología es principalmente vírica, no se puede excluir el riesgo de seleccionar resistencia antimicrobiana. Tampoco se puede excluir el riesgo de resistencia cruzada.

Eficacia clínica

El PRAC revisó todos los datos disponibles presentados en relación con la eficacia clínica de los productos que contienen fusafungina.

Fusafungina está indicada en la actualidad para el tratamiento local antibacteriano y anti-inflamatorio de enfermedades de las vías respiratorias superiores (sinusitis, rinitis, rinofaringitis, amigdalitis, laringitis), inhalada en dosis habituales de 500 microgramos cada 4 horas en cada fosa nasal o a través de la boca.

El TAC presentó estudios referentes a rinofaringitis, rinosinusitis, faringitis, laringitis, estado después de una amigdalectomía e infecciones de las vías respiratorias altas en general.

Fusafungina demostró ser superior a placebo en la indicación de rinofaringitis aguda, en lo que se refiere a la evolución de la puntuación de síntomas nasales al cabo de 4 días de tratamiento en adultos en tres estudios fundamentales, Chabolle, 1999⁵, Eccles 2000⁶ y Bouter, 2002⁷) y en el análisis agrupado de los mismos (Grouin 2003⁸). Basándose en los estudios presentados, el día 4 de tratamiento, hay una probabilidad 1,8 veces mayor aproximadamente de que un paciente adulto en el grupo con fusafungina mejore desde el nivel basal (alivio sintomático) en comparación con un paciente en el grupo placebo.

Sin embargo, el PRAC señaló varias cuestiones metodológicas, siendo las limitaciones de los estudios inherentes a los estándares en el momento del registro. Aunque en el día 4 se mostró algo de eficacia, el PRAC opina que los criterios de valoración no fueron clínicamente significativos; en el día 7 no se identificaron diferencias y el producto no fue superior a placebo. Los estudios se diseñaron para abordar la eficacia en el día 7, pero no mostraron ninguna eficacia en ese momento.

En lo que se refiere a los datos pediátricos, el PRAC solicitó el consejo del Comité Pediátrico (PDCO). El PDCO cuestionó el lugar que ocupa este producto dentro del arsenal terapéutico para las enfermedades víricas de las vías respiratorias altas y concluyó que la información en la bibliografía sobre su limitado efecto beneficioso no parecía apuntar a un interés clínico diferente de fusafungina para diversos subgrupos pediátricos según la edad.

En línea con la posición del PDCO, el PRAC concluyó que los datos de eficacia de los medicamentos que contienen fusafungina para uso bucofaríngeo y nasal en la población pediátrica son limitados.

Considerando los datos proporcionados para las otras indicaciones (distintas a la rinofaringitis), el PRAC opina que la calidad de las pruebas clínicas es muy baja para todas estas indicaciones.

Además, en la revisión de Cochrane por parte de Reveiz *et al.* (2015), fusafungina o fusafungina más claritromicina en faringitis aguda en adultos fueron más eficaces que la falta de tratamiento solo en el día cinco, pero no se hallaron diferencias en los días 8 y 28. La conclusión de los autores

⁵ Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. 1999, Informe del estudio [NP07224]

⁶ Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2000, Informe del estudio [NP07760]

⁷ Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. 2002, Informe del estudio [NP08516]

⁸ Grouin J.M, 2003, Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a pooled analysis of three double blind placebo-controlled parallel group studies. [NP08539]

de que los resultados conseguidos por fusafungina no son relevantes en la práctica clínica cuentan con el respaldo del PRAC.

El PRAC reconoció que no se pudo proporcionar información específica sobre la eficacia de fusafungina en infecciones documentadas causadas por *Streptococcus pyogenes* o *viridans*.

Durante la evaluación, el PRAC señaló también que el TAC había afirmado que los datos disponibles ya no respaldan las indicaciones de amigdalitis y laringitis; el TAC confirmó también que se habían aportado todos los datos disponibles y que no podría facilitar más datos para demostrar la seguridad y el beneficio clínico de fusafungina en el manejo/tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias altas.

El PRAC solicitó el consejo del Grupo Científico Consultivo (SAG) del CHMP en anti-infecciosos. El SAG estuvo de acuerdo en que, pese a que algunas pruebas respaldan los efectos antibióticos y anti-inflamatorios de fusafungina, las pruebas procedentes de los ensayos clínicos eran débiles.

En general, basándose en lo anterior y en las opiniones expresadas por los expertos en anti-infecciosos del SAG del CHMP, el PRAC consideró que los datos de eficacia disponibles, incluyendo los datos que estuvieron disponibles desde la autorización de comercialización inicial, mostraron solo una eficacia limitada de fusafungina local en sus indicaciones aprobadas, que no se traduce en pruebas de un beneficio para los pacientes en el contexto actual de la estrategia terapéutica y del conocimiento adquirido en enfermedades de las vías respiratorias altas.

Conclusiones generales

El PRAC revisó todos los datos disponibles presentados en relación con la eficacia y seguridad clínica de los productos que contienen fusafungina. El PRAC consideró también las opiniones expresadas por expertos como el Grupo Científico Consultivo (SAG) del CHMP en anti-infecciosos y el Comité Pediátrico (PDCO).

El PRAC consideró que el uso bucofaríngeo y nasal de los medicamentos que contienen fusafungina se asocia a reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas), incluyendo casos mortales, con un breve tiempo hasta la aparición.

Las medidas actuales de minimización de riesgos (limitación de la indicación a rinofaringitis aguda y contraindicación adicional) se consideran insuficientes para mitigar el riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. Durante las discusiones, también se consideraron más medidas de minimización de riesgos como enmiendas adicionales en la información sobre el producto (mayor restricción de la indicación y contraindicaciones adicionales, limitación de la duración del tratamiento, adición del texto "no inhalar" en las advertencias y precauciones especiales de empleo, limitación de los excipientes), materiales de comunicación (comunicación directa con el profesional sanitario) y la restricción a producto solo con prescripción médica. El PRAC opinó que las medidas de minimización de riesgos propuestas por el TAC no reducirán suficientemente los riesgos de reacciones adversas graves.

Además, los datos disponibles de eficacia mostraron solo una eficacia limitada para respaldar las indicaciones declaradas de fusafungina local en rinofaringitis, que no se traduce en pruebas de un beneficio para los pacientes en el contexto actual de la práctica clínica terapéutica.

Asimismo, el PRAC señaló también incertidumbres en cuanto a los supuestos mecanismos de acción de los efectos antibacterianos y anti-inflamatorios y no se puede excluir la aparición de resistencia antimicrobiana.

Al tratar con antibióticos las infecciones de las vías respiratorias altas, cuya etiología es principalmente vírica, no se puede excluir el riesgo de seleccionar resistencia antimicrobiana. Tampoco se puede excluir el riesgo de resistencia cruzada.

Además, el PRAC opina que la calidad de las pruebas clínicas es muy baja para todas las demás indicaciones. Durante la evaluación, el PRAC señaló también que el TAC había afirmado que los datos disponibles ya no respaldan las indicaciones de amigdalitis y laringitis; el TAC confirmó también que se habían aportado todos los datos disponibles y que no podría facilitar más datos para demostrar la seguridad y el beneficio clínico de fusafungina en el manejo de las enfermedades de las vías respiratorias altas.

El PRAC, habiendo considerado oportunamente el efecto terapéutico de los medicamentos anteriores, concluyó que la relación riesgo-beneficio de fusafungina para uso bucofaringeo y nasal no es favorable conforme al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE debido a las cuestiones de seguridad referentes/relativas a reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales, en un contexto de eficacia clínica limitada para una patología de resolución espontánea. El PRAC consideró que las medidas de minimización de riesgos propuestas y discutidas/debatidas durante la evaluación no eran suficientes para reducir el riesgo.

El PRAC concluyó, por lo tanto, que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen fusafungina para uso bucofaringeo y nasal no es favorable.

El PRAC no pudo identificar ninguna condición o medida potencial cuyo cumplimiento demostrase una relación riesgo-beneficio positiva para fusafungina en ninguna de las indicaciones actuales. El PRAC concluyó por lo tanto que estaba justificada la revocación, más que la suspensión.

Además, el PRAC recomendó que en su momento se emitan las comunicaciones pertinentes.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

Considerando que:

- El PRAC consideró el procedimiento conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, a partir de datos de farmacovigilancia de medicamentos que contienen fusafungina para uso bucofaringeo y oral (ver Anexo I).
- El PRAC revisó la totalidad de los datos presentados en apoyo de la seguridad y eficacia de los productos que contienen fusafungina para uso bucofaringeo y nasal, incluyendo las presentaciones por parte de los titulares de la autorización de comercialización y las opiniones expresadas por expertos como el Grupo Científico Consultivo (SAG) del CHMP en anti-infecciosos y el Comité Pediátrico (PDCO).
- El PRAC señaló que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, potencialmente mortales (incluyendo reacciones alérgicas) con fusafungina para uso bucofaringeo y nasal, incluyendo casos mortales, con una breve duración hasta la aparición (incluso con la primera dosis).
- El PRAC opina que, después de haber revisado los datos disponibles, fusafungina, en el contexto de una enfermedad leve de resolución espontánea, se asocia a un aumento en el riesgo de reacciones adversas graves de hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas), incluyendo reacciones anafilácticas que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Además, aunque no hay suficientes pruebas para llegar a una conclusión sobre el riesgo potencial de provocar resistencia bacteriana, no se puede descartar el riesgo de resistencia cruzada. .
- El PRAC consideró los datos de eficacia disponibles, incluyendo los datos que han estado disponibles desde la autorización de comercialización inicial, y concluyó que las pruebas de efectos beneficiosos de fusafungina en todas las indicaciones aprobadas son endebles y estos efectos no son clínicamente significativos.
- El PRAC consideró que las medidas de minimización de riesgos discutidas durante la evaluación, incluyendo una mayor restricción de la indicación y contraindicaciones adicionales, limitación de la duración del tratamiento, adición/incorporación de advertencias y precauciones especiales de empleo, limitación de los excipientes, comunicación directa con el profesional sanitario y la restricción a producto solo con prescripción médica, no reducirían suficientemente el riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas).
- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición o medida potencial cuyo cumplimiento demostrase una relación riesgo-beneficio positiva para fusafungina en ninguna de las indicaciones actuales. El PRAC concluyó por lo tanto que se justificaba la revocación, más que la suspensión.

En consecuencia el PRAC concluyó que, conforme al Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE

- a. el medicamento es nocivo y
- b. la relación riesgo-beneficio no es favorable.

Por tanto, de conformidad con los Artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos incluidos en el Anexo I.

Dictamen del CMDh

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los motivos para la recomendación.